Diss. Erlangen
1895

C. Gärtner

Beobachtungen

über die

physiologische Wirkung eines neuen Pfeilgiftes,

dessen sich die Negritos auf der Insel Luzon (Philippinen) bedienen.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

Königl. bayer. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt im Juni 1895

von

Carl Gärtner
aus Bramsche bei Osnabrück.

Erlangen.
K. b. Hofbuchdruckerei von Aug. Vollrath.
1895.

Seiner teuren Braut

in

treuer Liebe gewidmet

vom Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535724_0061

Bei der Untersuchung von Giften im allgemeinen machen wir die Wahrnehmung, dass verschiedene Gifte auch in verschiedener Weise auf den menschlichen wie tierischen Organismus einwirken. In kleiner Dosis gegeben zeigen manche sich überhaupt als wirkungslos, viele andere finden in kleiner Dosis sogar als Heilmittel Verwendung, während ein grösseres Quantum desselben Stoffes auf die einzelnen Körperteile schädigend einzuwirken und eventuell in kürzerer oder längerer Zeit den Tod herbeizuführen vermag.

Betrachten wir die verschiedenen Vorgänge jedoch genauer, so werden wir finden, dass wiederum sehr viele Gifte nur in bestimmten Organen eine Veränderung herbeizuführen imstande sind, während alle anderen Teile, wenn ja an ihnen etwas zu bemerken ist, nur sekundär ergriffen sind, das heisst, ihre Erkrankung ist eine Folgeerscheinung der Primärerkrankung.

Die physiologische Wirkung eines Giftes hängt jedoch zum grossen Teil nicht allein von seinen allgemeinen Affinitäten für Gewebsgruppen, sondern auch davon ab, welches Gewebe oder welches Organ durch seine Lage oder besondere Anziehungskraft zuerst getroffen wird. Die physiologische Thätigkeit dieses Organs muss natürlich die Wirkung des Giftes auf die anderen Organe in hohem Grade beeinflussen. Infolgedessen ist die Thatsache auch nicht schwer zu erklären, dass man über die Cardinalwirkung manchen Stoffes lange im Unklaren bleibt, dass man ferner sogar trotz des jetzigen

hohen Standes der Wissenschaft, trotz der ausgezeichneten Hülfsmittel, die unseren Forschern jetzt zu Gebote stehen, bei vielen Arzneimitteln sowohl wie Giften immer noch nicht mit Bestimmtheit alle primär durch sie veranlassten Veränderungen nachweisen kann. Nun giebt es andererseits freilich auch eine grosse Zahl von Stoffen, über deren Wesen und deren Einfluss auf den Organismus wir durchaus nicht mehr im Zweifel sind. Wir wissen, es giebt Stoffe, die speziell die Muskeln, Nervencentren, Secretion, Atmungs- und Zirkulationsorgane anregen oder lähmen. Gerade von Giften der letzteren Gattung giebt es eine Reihe, die schon öfter Gegenstand der Untersuchung gebildet und merkwürdigerweise bei ihren eigentlichen Entdeckern fast alle ihre Verwendung als Pfeilgifte gefunden haben. So das allbekannte Curare, das ja indirekt die Herzthätigkeit bedeutend erhöht durch Lähmung der Vagusenden im Herzen. Ferner ein Pfeilgift, dessen sich die Eingeborenen auf Borneo bedienen, Dajaksch genannt. Über die physiologischen Wirkungen dieses Giftes, das wohl unbekannter sein dürfte wie das oben erwähnte Curare, hat Dr. Braidwood aus Edinburgh im Zentralblatt für die medizinischen Wissenschaften im Jahre 1864 eine kurze Übersicht gegeben, aus der klar hervorgeht, dass das Gift nicht etwa wie Curare indirekt durch Vagus- oder Sympathicusreizung oder Lähmung auf die Herzthätigkeit einwirke, sondern dass es direkt auf die Herzganglien wirke, dass es also ein spezifisches Herzgift sein müsse. Den Beweis dafür hat er auf Grund seiner Untersuchung beigebracht. Um nämlich sich Aufklärung zu verschaffen über das Zustandekommen des bemerkten Herzstillstandes bei Dajakschvergiftung hat er eine Reihe von Versuchen angestellt, teils negativer, teils positiver Art. Es handelte sich zunächst darum, das Nichtbeteiligtsein des Vagus nachzuweisen. Zu diesem Zwecke stellte er drei Reihen von Versuchen an. Erstens wurden einige Frösche mit

Curare vergiftet und zwar in so grossen Dosen, dass die Endigungen der Vagi im Herzen gelähmt wurden. Darauf wurde diesen Fröschen Dajaksch gegeben und es zeigte dieses Gift seine Wirkungen auf das Herz in derselben Zeit und in derselben Art und Weise wie bei zuvor nicht curarisierten Fröschen.

Bei seinem zweiten Versuche vernichtete er den Ursprung des Vagus dadurch, dass er die Medulla oblongata zerstörte. Drittens durchschnitt er wiederum bei einem anderem Tiere beide Vagi und machte dann die Injektion. Bei den in dieser Weise angestellten Versuchen erzielte er nun dieselben Resultate wie bei den ersten Experimenten an unverletzten Fröschen; es handelte sich also keinesfalls um eine Vagusreizung, da ja der Vagus vollständig ausser Thätigkeit gesetzt war. Es fand sich aber ausserdem noch eine unterscheidende Folgeerscheinung bei dem durch dieses Gift hervorgerufenen Herzstillstand, es konnte nämlich das Herz auf keine Weise mehr erregt werden, während bei Stillstand durch Vagusreizung jede Reizung bekanntlich eine Pulsation bewirkt. Es blieb also nur die Annahme einer direkten Wirkung auf die Herzganglien übrig. Braidwood vervollständigte nun noch diese Versuche an Kaltblütern durch neue an Warmblütern und es war der Erfolg derselbe. Es war also nun der Beweis geliefert, dass es Gifte giebt, die spezifisch auf die Herzganglien lähmend wirken und so Herzstillstand und im weiteren Verlaufe den Tod herbeiführen.

Aber auch von anderen Seiten sind schon häufiger Versuche mit spezifischen Herzgiften angestellt worden. So haben sich in den Jahren 1809—15 Magendie, Brodie, Horsfield und Schnell-Emmert, 1840 Mulder mit einem solchen, dem Upas Antiar eingehender beschäftigt. Im Anschluss hieran hat im Jahre 1857 Kölliker in Würzburg seine Untersuchungen

mit demselben Gifte, ohne im voraus zu wissen, dass er es mit einem Herzgifte zu thun hatte, angestellt. Das Resultat war kurz folgendes: Wenn er einen Frosch von einer Wunde aus (vom Darmkanal aus wirkt das Antiar zwar auch, aber entschieden langsamer) mit Antiar vergiftete, so bemerkte er an ihm folgende Symptome: Als erste ohne Untersuchung der inneren Organe zu Tage tretende Erscheinung zeigte sich eine Abnahme der willkürlichen Bewegungen, welche nach 30—40 Minuten, im Minimum nach 21, im Maximum nach 81 Minuten, ganz aufhörten. Dann folgte eine Zeit, in der noch Reflexbewegungen zu erhalten waren, allein bald, im Mittel nach 50—60 Minuten, schwanden auch diese, und der Frosch war, ohne dass eine Spur von Konvulsionen oder Tetanus eingetreten wäre, wie tot.

Bei der Eröffnung eines solchen Tieres fand er ohne Ausnahme das Herz ruhig, die Vorkammern ausgedehnt, die Kammer wie mit Blut unterlaufen und ziemlich kontrahiert, doch zog sich die Kammer an der Luft immer noch etwas mehr zusammen und wurde dann ganz blass und steif, wie totenstarr. Alle inneren Organe, besonders Lunge, Leber, Magen, Darm, Nieren waren sehr hyperämisch und die Venen strotzend. Die Nerven waren sehr schwach reizbar und meistens erlosch in der zweiten Stunde ihre Wirkung auf die Muskeln, welche ebenfalls schwach reizbar waren und gewöhnlich kurz nach den Nerven ihr Kontraktionsvermögen einbüssten, vollkommen. Die Totenstarre begann früh, oft schon nach 5 Stunden, nach 18 Stunden war sie stets vollständig eingetreten. An diesem Symptomenkomplex war nun Kölliker vor allem der Stillstand des Herzens aufgefallen, da dies Organ doch sonst bei Fröschen eine grosse Lebensfähigkeit besitzt, und jetzt erst drängte sich ihm die Vermutung auf, dass sämtliche von ihm gemachten Beobachtungen Folgeerscheinungen der Vorgänge im Herzen sein könnten, dass er es also mit

einem Herzgifte zu thun habe. Seine ferneren Untersuchungen waren daher vor allem darauf gerichtet, die Einwirkung des Antiar auf das Herz zu erforschen. Zu diesem Zwecke wurde lebenden Fröschen vor der Vergiftung das Herz blosgelegt und da zeigte sich dann das überraschende Resultat, dass dasselbe bei Vergiftungen von einer Rückenwunde aus schon innerhalb 5—10 Minuten stillstand und zwar so', dass zuerst die Kammer und dann die Vorkammern zu arbeiten aufhörten. Da die Frösche um diese Zeit noch lebhafter willkürlicher Bewegungen fähig waren, so hatte man, wenn man ein Tier losband, das sonderbare Schauspiel, dass dasselbe mit ganz gelähmtem Herzen noch lebhaft umhersprang, gerade wie Frösche, denen man das Herz unterbunden oder ausgeschnitten hatte.

Diesen Erscheinungen zufolge ist Herzlähmung die erste Wirkung des Upas antiar, wie dies auch schon Brodie im Jahre 1812 für die Säugetiere angegeben hat, während Schnell zu dem Resultate gelangte, dass Antiar in erster Linie auf das Rückenmark wirke. Für die weitere Untersuchung ergab sich somit vor allem die Frage, ob die später auftretenden Symptome, d. h. das Aufhören der willkürlichen Bewegungen und Reflexe, sowie die Lähmung der Muskeln und der motorischen Nerven einfach Folge der primitiven Herzlähmung waren oder ob sie auf Rechnung weiterer Einwirkungen des Antiar geschrieben werden mussten. Zur Lösung dieser Frage unternahm Kölliker nun eine Reihe von Versuchen mit einfacher Ausschneidung oder Unterbindung des Herzens von Fröschen. Hiebei zeigte sich dann, dass in beiden Fällen, ob das Herz unterbunden oder ausgeschnitten war, die willkürlichen Bewegungen gerade wie bei dem antiarisierten Tiere innerhalb 20—30 Minuten im Mittel schwanden, er durfte also wohl mit Recht annehmen, dass bei den vergifteten Tieren dieser Teil der Erscheinungen eine Folgewirkung der Herz-

lähmung war. Freilich fand er gleichzeitig, dass die Muskel- und Nervenreizbarkeit bei nicht vergifteten Fröschen sich länger nachweisen liess, dass also nebenbei das Antiar auch noch eine spezifische Wirkung auf die grossen Nervenstämme habe.

Durch die Güte und Anregung des Herrn Professor Rosenthal nun bin ich in der glücklichen Lage, diesen oben erwähnten Versuchen ähnliche mit einem neuen Gifte, ebenfalls einem Pfeilgifte, zur Seite zu stellen und werde versuchen, in folgendem meine Beobachtungen kurz darzustellen.

Das Gift stammt von der Insel Luzon, zu den Philippinen gehörig, und die dortigen Eingeborenen, die Negritos, benutzen es, wie schon erwähnt, als Pfeilgift. Sie gewinnen dasselbe aus der Borke eines Baumes, bei ihnen Abuhab genannt. Seine wissenschaftliche Bezeichnung ist Rabalaisia philippinensis. Es wächst dort auf Kalkfelsen in Rio Arambibi. Was ich über seine Gattung, Äusseres und Eigenschaften habe erfahren können, will ich in Kürze anfügen: Genera plantarum secundum ordines naturales disposita: Rabalaisia philippinensis sive Lunasia blanco gehört zur Ordnung der Euphorbiacaeen. Flores dioici. Calix triphyllus. Corolla tripetala. Masc. Stamina 3. Fem. Stam. 3 sterilia. Ovarium triangulare, stellatum. Styli 3. Stigmata emarginata. Capsula triangularis stellatim trivalvis. Semina in loculis solitaria, arillo cartilinageo, tubuloso, truncato inclusa. Arbor philippica; foliis sparsis, lanceolatis, floribus axillaribus racemosis. Observatio: Caelebogyne J. Smith genus Euphorbiacaeum, australicum, Sapii aquifolii facie, sine antheris in horto Kewensi fructificans, nondum descriptum est.

Aus der Rinde dieses Baumstammes also hatte Herr Professor Rosenthal einen Extrakt gemacht in der Weise, dass er 20 gr derselben zerbröckelte und stampfte, alsdann mit 100 ccm kalten Wassers übergoss und das

Ganze 24 Stunden stehen liess. Darauf wurde die Flüssigkeit durchgefiltert. Das Residuum wurde alsdann in derselben Weise noch einmal behandelt, mit 100 ccm kalten Wassers übergossen und nach Verlauf von 24 Stunden ebenfalls durchgefiltert. So erhielten wir also einen Extrakt von 20 : 200 oder von 1 : 10, das heisst, 10 ccm enthalten das Lösliche aus 1 gr der trockenen Substanz. Mit diesem Extrakt nun konnte ich Dank der Güte des Herrn Professor Rosenthal meine Versuche beginnen. Ehe ich nun jedoch zu meiner eigenen Arbeit übergehe, muss ich noch erwähnen, dass schon im Jahre 1865 Herr Professor Rosenthal selbst in Berlin verschiedene Untersuchungen mit demselben Gifte angestellt und auch neuerdings wiederum im „Archiv für Anatomie und Physiologie“ (physiologische Abteilung) in einem kürzeren Aufsatz seine Erfahrungen betreffs dieses Giftes bekannt gegeben hat. Da jedoch die früheren Beobachtungen zum grössten Teile ähnliche Resultate ergeben haben wie die jetzt von mir unter Leitung des Herrn Professors gemachten, und ich daher, wollte ich zu tief auf die frühere Untersuchung eingehen, auf diese Weise mich notgedrungen wiederholen müsste, so will ich mich darauf beschränken, aus jener Zeit nur das Interessanteste und Wichtigste heranzuziehen.

Im Jahre 1865 erhielt Herr Professor Rosenthal durch Vermittlung des Herrn Dr. Fedor Jagor 3 Kapseln mit Giftproben der Jakuns oder Mintras von Malacca, welche letzterer auf einer seiner Reisen dort sich zu verschaffen gewusst hatte. Zwei dieser Kapseln sollten ein Harz enthalten, das aus dem Stamme des Ipo-batang nach dem Fällen des Baumes hervorquillt. Die dritte Kapsel dagegen enthielt eine Probe des Pfeilgiftes, dessen sich die Mintras bedienen und war dasselbe in Gegenwart des Herrn Dr. Jagor selbst gekocht und ihm dann übergeben worden. Interessant dabei war,

dass, wie sich später durch die Untersuchung des Herrn Professor Rosenthal herausstellte, von den verschiedenen Ingrediencien, die zur Bereitung des Giftes verwandt waren, ein einziger Stoff, der in ganz geringer Menge zugesetzt wurde, nämlich der oben erwähnte Saft des Ipo-batang für sich allein dieselbe Wirkung erzielte wie die ganze Mischung. Es scheint also, als ob derselbe der allein wirksame Bestandteil des Giftes sei. Das fertige Gift wird dann von den Eingeborenen entweder gleich auf die Pfeilspitzen gebracht oder in kleinen Bambusen verwahrt und soll seine Kraft viele Jahre hindurch behalten. Bei der genaueren Untersuchung stellte sich dann heraus, dass das Gift ein spezifisches Herzgift sei.

Diese Angaben waren mir schon von Herrn Professor Rosenthal gemacht, bevor ich meine Arbeit begann, und konnte ich somit gleich die Wirkung des Extraktes auf den betreffenden Gebieten verfolgen, ohne lange im Dunklen zu forschen. Auch bestätigte der Erfolg meiner Untersuchungen die mir gemachten Angaben, und will ich im folgenden Teile die Wirkungen des Giftes auf Kaltblüter sowohl wie auf Warmblüter kurz schildern.

Zu meinen ersten Versuchen, die ich anstellte, dienten mir Frösche und zwar beobachtete ich zu gleicher Zeit 2 Tiere. Bei dem ersten hatten wir $^1/_2$ ccm unseres Giftes dem Tiere subcutan injiziert und dasselbe alsdann zur Beobachtung unter eine Glasglocke gesetzt. Sein Verhalten blieb dauernd normal, äusserlich war an ihm absolut keine Veränderung wahrzunehmen. Er sass vollständig ruhig und aufrecht und lebte noch nach 24 Stunden. Da wir so gar keine Veränderungen bemerkten, legten wir sein Herz frei und konnten konstatieren, dass es vollständig still stand, und zwar befand sich die Kammer in Diastole, die Vorhöfe in Systole. Einen Grund für dieses auffallende Verhalten, für diese, wie sich später herausstellte, ausserordentlich schwache

Wirkung anzugeben, vermag ich nicht. Ich kann nur annehmen, dass ich bei diesem ersten Versuche irgend ein Versehen begangen habe. Jedenfalls liefern alle späteren Untersuchungen den Beweis, dass schon eine bei weitem geringere Menge des Giftes in weit kürzerer Zeit den Tod herbeiführen kann. Immerhin aber konnten wir trotz des teilweisen Misserfolges feststellen, dass gerade das, woraufhin wir untersuchten, wirklich eingetreten war. Das Herz war gelähmt, während das Tier sonst noch gesund schien. Ob es sich vielleicht erholt haben würde, oder aber ob es doch noch zu Grunde gegangen wäre, das liess sich nun nicht mehr bestimmen.

Bei dem zweiten Experiment, das wir gleichzeitig anstellten, waren wir mehr vom Glücke begünstigt.

In diesem Falle waren wir in anderer Weise vorgegangen. Nachdem wir nämlich die subcutane Injektion, wir nahmen gleichfalls $^1/_2$ ccm unseres Giftes, gemacht hatten, kreuzigten wir den Frosch und legten dann das Herz durch einen Hautschnitt und Abtragung des Brustbeins frei zur Beobachtung. Unsere Entdeckungen dabei waren unseren Erwartungen vollkommen entsprechend. In den ersten 3 Minuten war die Herzthätigkeit unbedeutend gesteigert, darauf jedoch nahm sie allmählich ab, die Zahl der Kontraktionen wurde geringer, die Kontraktionen selbst schwächer. Nach weiteren 2 Minuten begann das Herz unregelmässig zu funktionieren, einige Sekunden zu ruhen, um dann von neuem einzusetzen. Diese Herzpausen, wenn man es so nennen darf, wurden allmählich immer grösser, die Herzschwäche immer deutlicher wahrnehmbar. Dabei waren im übrigen die Kontraktionen der Vorkammern regelmässiger wie die der Kammer, häufig trat der Fall ein, dass auf zwei Vorkammerkontraktionen nur eine Kammerkontraktion erfolgte. Nach 7 Minuten hörten die Kontraktionen der Kammer überhaupt auf,

während die Vorhöfe noch schwach weiter arbeiteten. Nach 8 Minuten endlich war von einer Herzthätigkeit nichts mehr wahrzunehmen, das Herz stand vollkommen still und zwar die Kammer in Systole, während sich Vorhöfe in Diastole befanden und prall mit dunklem Blut gefüllt waren. Ebenso waren die Venen prall dunkel gefüllt, sie strotzten förmlich von Blut, die Arterien dagegen waren leer und schlaff. Am übrigen Organismus war auch jetzt noch keine wesentliche Veränderung zu merken, das Tier atmete ruhig weiter, reagierte lebhaft auf Druck und Stoss und bewegte sich auch willkürlich. Ganz unbedingt hätten wir hier dasselbe Schauspiel geniessen können wie seiner Zeit Kölliker, hätten wir den Frosch losgebunden, so würde er sicher mit gelähmtem Herzen munter herumgesprungen sein.

Diesem Versuche liess ich alsdann noch mehrere folgen, bei denen ich noch einige andere Wahrnehmungen machte. In zweiter Linie aber setzte ich dabei auch die Dosis herab, anstatt des früher gegebenen halben ccm nahm ich nur noch 0,4 ccm unseres Extraktes. Das Versuchstier war bedeutend kleiner als die beiden vorher benutzten, und diesem Umstande wohl mag es zuzuschreiben sein, dass der Herzstillstand trotz des kleineren Quantums noch eher eintrat als im vorigen Falle. Schon nach 5 Minuten 40 Sekunden war die Herzthätigkeit erloschen, der Verlauf war ganz derselbe, wie oben geschildert. Die Herzkammer war ebenfalls wieder in Systole, ziemlich blutleer, die Vorhöfe gefüllt in Diastole. Ich ging nun mit der zu injizierenden Menge immer weiter herunter, um festzustellen, wie viel Gift ausreiche, einen Frosch zu töten, wie viel ccm noch die Herzthätigkeit zu hemmen vermöchten, und ob eventuell ein Tier, dessen Herz gelähmt gewesen, sich wieder erholen könne. Da ich nun aber inzwischen eingesehen hatte, dass sogar 0,4 ccm einen Frosch

töteten, so konnte es keinem Zweifel mehr unterliegen, dass ich bei meinem ersten Versuche ein Versehen begangen.

Ich wiederholte also, um mich zu vergewissern, jenen Versuch, injizierte nochmals einem vierten Frosch 0,5 ccm, ohne ihn gefenstert zu haben und konnte jetzt konstatieren, dass derselbe nach 55 Minuten ohne sichtbare äusserliche Begleiterscheinungen starb.

Nun machte ich abermals eine Vergleichsinjektion. Ich gab 2 Fröschen die gleiche Dosis, 0,3 ccm. Meine beiden Beobachtungen ergaben so ziemlich dasselbe Resultat. Die ersten Veränderungen des unter eine Glocke gesetzten Tieres zeigten sich nach 43 Minuten. Es schien matt zu werden und sank allmählich zusammen, den Kopf auf den Boden legend. Ausserdem öffnete es zur selben Zeit das Maul, ohne es wieder zu schliessen. Willkürliche Bewegungen machte es überhaupt nicht mehr, wenn man es z. B. auf dem Rücken legte, blieb es in derselben Lage ruhig liegen. Trotzdem aber war es noch imstande, sich selbständig zu bewegen, denn sobald man es empfindlich zwickte, suchte es diesem Schmerze zu entgehen, es sprang dann fort. Aber die Sensibilität war gleichfalls bedeutend heruntergesetzt, es reagierte nur noch auf den heftigsten Druck. Diese Erscheinungen nahmen unaufhörlich zu, bis das Tier nach 1 Stunde 8 Minuten verendete. Bei dem zweiten Tiere konnte ich das Mattwerden schon nach 17 Minuten konstatieren, es zeigten sich überhaupt alle eben angeführten Erscheinungen in ganz derselben Weise, nur traten alle früher ein. Der Tod erfolgte nach 54 Minuten.

Bei meinem 7. Experimente nahm ich nur noch 0,2 ccm und hatte wiederum dasselbe Resultat wie oben, nur fand ich alles etwas später. Die ersten Zeichen der Mattigkeit bemerkte ich hier erst nach 85 Minuten,

das Empfindungsvermögen fing gleichfalls an etwas nachzulassen, die Bewegungen wurden ein wenig schwerfällig. Der Tod trat erst ein nach 23 Stunden 10 Minuten. Auch bei einer Injektion von 0,1 ccm bei einem 8. Versuche hatte ich noch einen positiven Erfolg, konnte ich noch dieselben Vorgänge beobachten wie bei grösseren Dosen. Wiederum hatte ich gleichzeitig 2 Versuche angestellt.

Ich machte bei beiden Fröschen die Injektion, setzte alsdann den einen zur Beobachtung unter die Glocke, den andern kreuzigte und fensterte ich in der vorher geschilderten Weise. Bei letzterem Tiere zählte ich die Herzkontraktionen in der Minute und fand gleich nach der Injektion, dass Kammer sowohl wie Vorhöfe sich regelmässig und kräftig zehnmal kontrahierten. Nach 5 Minuten aber schon war die Zahl der Kontraktionen auf 6 gesunken, jede einzelne Kontraktion jedoch war noch recht kräftig. Nach 10 Minuten konnte ich nur noch 4 Schläge beobachten, die nun auch schon weit weniger kräftig ausfielen. Nach weiteren 10 Minuten machte sich ein Unterschied im Verhalten der Kammer zu dem der Vorkammern bemerklich, denn während letztere noch relativ lebhaft arbeiteten, so arbeitete die Kammer weit weniger sichtbar, die hineingepresste Blutmenge wurde nur unvollkommen und in verschiedenen Intervallen ausgetrieben, die Kammer selbst kontrahierte sich wurmartig. Nach 27 Minuten hörte die sichtbare Thätigkeit der Kammer auf, während die Vorhöfe noch schwach weiter arbeiteten. Nach 32 Minuten hatte sich das Herz ziemlich vollständig zusammengezogen, war nur wenig mit Blut gefüllt, die Vorhöfe standen in Diastole, die Kammer in Systole still. Beide Tiere starben im Verlauf von 24 Stunden. Ein letzter Versuch, den ich noch mit 2 Fröschen anstellte, lieferte mir das Resultat, die Minimaldosis, die den Tod herbeizuführen vermag, bestimmen zu können.

Während nämlich eine Injektion von 0,1 ccm noch tötlich wirkte, erhielt ich zwar auch bei Injektion von 0,05 ccm einen Effekt, derselbe war jedoch ausserordentlich gering und erholte sich das Tier vollständig. Eine Wiederholung des Versuches hatte dasselbe Resultat.

Nachdem ich nunmehr die Wirkung unseres Präparates auf Kaltblüter festgestellt hatte, war es natürlich von noch grösserem Interesse, eine Parallele zu ziehen zwischen dem Verhalten vergifteter Kalt- und Warmblüter.

Auch hier waren meine Versuche von Erfolg gekrönt, wie es eigentlich nicht anders zu erwarten war. Freilich waren die Erscheinungen wohl ein wenig anderer Art, aber das war ja vorauszusehen gewesen, da ja die wechselseitigen Beziehungen zwischen Herzthätigkeit und Atmung bei beiden Versuchsobjekten sehr verschiedene sind. Wie wir ja vorher bemerkt, lebt der Frosch wie überhaupt jeder Kaltblüter nach Stillstand des Herzens, sei dieser nun durch Vergiftung, Unterbindung oder gar durch vollständige Wegnahme des Herzens bewirkt, noch längere oder kürzere Zeit weiter, beim Warmblüter dagegen steht Herzthätigkeit und Atmung in so enger Beziehung, dass bei Herzstillstand wegen der abgeschnittenen Zufuhr von Sauerstoff zum Atemzentrum alsbald der Tod durch Erstickung mit all' seinen Begleiterscheinungen eintreten muss. Wenn wir nun bei Warmblütern, die wir mit unserm Präparate vergifteten, diese Erstickungserscheinungen, Dyspnoë u. s. w. sehen, so dürfen wir deshalb doch nicht gleich auch die Vermutung hegen, dass das Gift etwa das Atemzentrum direkt lähme, da wir auf Grund unserer Untersuchungen am Frosch uns überzeugt haben, dass wir es mit einem spezifischem Herzgifte zu thun haben.

Als Versuchsobjekt beim zweiten Teile meiner Untersuchung wählte ich Kaninchen und nahm als erste

Dosis auf das Kilogramm 3 ccm. Das erste Tier war ziemlich kräftig, wog 3 kg, ergo injizierte ich ihm subcutan am Oberschenkel des Hinterbeins 9 ccm der Lösung. Ich machte die Injektion 11 Uhr 10 Minuten Vormittags und setzte darauf das Tier zur Beobachtung in einen Korb. Erst nach 50 Minuten, also um 12 Uhr, zeigten sich die ersten Symptome der Vergiftung. Allgemeine Schwäche war das erste, was ich bemerkte.

Das Tierchen sass in einem Winkel zusammengekauert, den Kopf am Boden haltend. Bald darauf konnte ich Zeichen von Atemnot konstatieren, es hob den Kopf und atmete laut hörbar und bedeutend schneller. Die Herzthätigkeit war wesentlich verlangsamt. Nach weiteren 5 Minuten vermochte ich den Spitzenstoss überhaupt nicht mehr zu fühlen. Die Atemzüge wurden nun unregelmässig, setzten mehrere Sekunden aus, das Atemholen selbst ging nur noch mit grösster Anstrengung von statten. Um 12 Uhr 10 Minuten trat ein Erstickungsanfall ein, bei dessen Ende das Kaninchen vollständig ermattet in sich zusammensank. Um 12 Uhr 12 Minuten verendete es unter erneuten heftigen Krämpfen, der Todeskampf selbst währte 20 Sekunden.

Eine Dosis von 3 ccm à kg hatte also schon genügt, in 62 Minuten den Tod herbeizuführen. Bei diesem ersten oberflächlichen Versuche war es mir selbstredend nicht möglich gewesen, alle äusseren Symptome genau zu beobachten, dazu gehörte eine Reihe von Versuchen, die ich auch anstellte, und die mir das Symptomenbild vervollständigten. Ferner war es natürlich interessant, eventuelle innere Veränderungen zu konstatieren, und zu diesem Zwecke nahm ich die Sektion vor. Dabei fand ich das Herz selbst klein und ziemlich blutleer, den linken Ventrikel kleiner als den rechten, das Blut selbst war im ersteren hell, im letzteren dunkel. Die Vorhöfe ziemlich leer. Die Lungenvenen waren prall dunkel gefüllt, die Arterien hell und weit leerer. Die

Lungen waren stark rosenrot mit Blut gefüllt, die Leber und alle anderen Organe, die von grösseren Venen durchströmt werden, dunkel mit Blut gefüllt. Die Vena portae war stark schwarz gefüllt.

Nachdem ich so festgestellt hatte, dass mein Gift schon in sehr kleiner Menge wirksam war, setzte ich bei einem zweiten Versuche die Dosis noch herunter und beobachtete gleichzeitig alle Erscheinungen genauer. So kontrollierte ich die Zahl der Herzschläge und die Atemzüge. Zu diesem Zwecke band ich das Tier auf einer Bank mit Kopf und Füssen fest. Die Zahl der Herzschläge beobachtete ich, indem ich die Herzspitze mit einer sogenannten Herznadel durchbohrte. Da die Nadel durch das Fell fixiert war, so musste sie genau jede Herzbewegung mitmachen und durch ihre Schwingungen anzeigen. Ich zählte nun die Schwingungen der Nadel und erhielt auf diese Weise die Zahl der Herzkontraktionen. Da sich das Tier durch die Fesselung im Zustande der höchsten Aufregung befand, so war natürlich die Herzthätgkeit eine äusserst lebhafte, ich konnte in der Minute nicht weniger als 136 Kontraktionen und 112 Atemzüge zählen. Alsdann injizierte ich dem gefesselten Tiere 2 ccm auf das Kilogramm subcutan, also 1 ccm weniger als vorher.

Ich machte diese Injektion um 12 Uhr Mittags. In der ersten Zeit blieben die vorher angegebenen Zahlen konstant, allmählich aber nahmen Herzthätigkeit und Atmung ziemlich gleichmässig ab, wie folgt:

Zeit.	Herz. ($^1/_4$ Minute.)	Atmung.
11,55	34	28
12,10	34	28
12,20	31	27
12,25	28	25
12,30	27	25
12,35	25	25
12,40	24	24

Zeit.	Herz.	($^1/_4$ Minute.)	Atmung.
12,45	23		22
12,50	22		21
12,55	22		20
12,58	18		16
1,5	17		16
1,12	17		16
1,15	17		16
1,19	12		—

Von nun ab wurden beide Funktionen unregelmässig und schwächer, eine genaue Bestimmung liess sich nicht mehr machen. Es hatten sich aber inzwischen auch von Seiten der anderen Organe einige Veränderungen und Störungen gezeigt, so z. B. vom Darm. Kurz nach der Injektion erfolgte ununterbrochene Darmentleerung. Um 12,52 Uhr zeigte sich als erstes Symptom der beginnenden Dyspnoë ein leises Zittern des Tieres im allgemeinen, ein Zittern der Nasenflügel im besonderen. Die Atemnot stieg, das Tier atmete laut und angestrengt. Um 1 Uhr 3 Minuten trat der erste leichte Krampfanfall ein, der sich um 1 Uhr 19 Minuten mit grösserer Heftigkeit wiederholte. Von diesem Augenblicke an wurde auch die Herzthätigkeit so ungeregelt, dass ich die Beobachtung, was das Zählen anbetrifft, aufgeben musste. Gleichzeitig wurde auch die Pupille oval, was ja bekanntlich ein Zeichen der Erregung des Nervus Sympathicus ist und regelmässig dem Tode durch Erstickung vorangeht. Jetzt wiederholten sich in regelmässigen Intervallen von je 2 Minuten die Krämpfe sechsmal, beim letzten Anfall um 1 Uhr 34 Minuten verendete das Tier. Die Pupille war wieder rund und gross geworden. — Der Sektionsbefund lieferte dasselbe Resultat wie beim ersten Versuch und wie auch in den späteren Fällen. Am Herzen waren beide Kammern gefüllt, die linke hell, die rechte dunkler. Die Vorhöfe waren ziemlich leer, Aorta und Pulmonalis ebenfalls

leer. Die Lungenvenen, Venae cavae und Venen am Magen und Gedärmen stark dunkel gefüllt. Die Lungen selbst waren rosenrot, blutgefüllt. Die Leber dunkel, voll, stark mit Blut gefüllt und die Vena portae ebenfalls stark dunkel gefüllt.

Genau 94 Minuten hatten hingereicht, um bei einer Dosis unseres Giftes von 2 ccm à kg den Tod des Tieres herbeizuführen. Es kam uns aber auch darauf an, festzustellen, in welcher Menge noch Wirkungen auf den Organismus zu verspüren seien, und so gingen wir also abermals um die Hälfte der Dosis herunter, wir nahmen auf das Kilogramm 1 ccm des Pfeilgiftes. Unser Versuchskaninchen in diesem Falle wog 5 kg und betrug daher die Injektionsdosis 5 ccm. Nachdem wir das Tierchen gefesselt hatten, kontrollierten wir die Herzthätigkeit und Atmung.

Da fiel uns nun zunächst ein Unterschied auf in beider Verhalten zu dem vorhergehenden Versuche, die Herzthätigkeit war eine bei weitem lebhaftere, 232 : 136 in der Minute, während die Atmung herabgesetzt war, 72 : 112. Auch nach der Injektion noch war während der ersten 70 Minuten die Atmung ungeregelt, zeitweise war die Zahl der Atemzüge im Steigen begriffen, dann wieder war ein recht deutlicher Abfall zu verzeichnen. Erst nach 70 Minuten, dem höchsten Stande der Atmungsziffer, 108 in der Minute, trat bis zum Tode eine regelmässige Abnahme ein. Allerdings waren auch in der Herzthätigkeit einige Schwankungen und Unregelmässigkeiten wahrzunehmen, doch war der Unterschied bei weitem nicht so beträchtlich. Wie schon oben erwähnt, betrug vor der Injektion die Zahl der Herzschläge in der Viertelstunde 58, die der Atemzüge 18. Die Injektion erfolgte um 3 Uhr 24 Minuten, gleich darauf stiegen beide Zahlen, wenn auch unbedeutend.

Im allgemeinen gestaltete sich das Verhältnis in Zahlen angegeben wie folgt:

Zeit.	Herz. ($^1/_4$ Minute.)	Atmung.
3,24	58	18
3,35	60	20
3,45	62	20
3,50	58	18
3,55	58	18
4	58	18
4,05	61	20
4,10	63	22
4,15	65	25
4,20	64	24
4,40	64	24
4,45	50	27
4,53	44	23
4,57	37	18
4,59	33	16
5,03	16	14
5,05	13	14
5,10	Kontrolle nicht mehr	10
5,14	möglich, weil zu	8
5,18	unregelmässig.	6
5,22		Nichts mehr zu sehen.
5,25	tot.	—.

Was nun die Begleiterscheinungen anbetrifft, so konnten wir noch folgendes feststellen. Unmittelbar nach der Injektion war die Herzthätigkeit selbst sehr stark, ausgiebig und hielt sich auch etwa $^5/_4$ Stunden ziemlich konstant. Nach $1^1/_2$ Stunden jedoch wurde sie schon erheblich schwächer und unregelmässig, es waren schon kleine Intervalle wahrnehmbar, noch 10 Minuten später war die Thätigkeit ganz ungeregelt und nach weiteren 10 Minuten endlich war sie ganz schwach und kaum noch wahrzunehmen. In der Atmung zeigten sich die ersten Störungen, die beginnende

Dyspnoë 1 Stunde 20 Minuten nach erfolgter Injektion. Die Pupille fing an oval zu werden, 8 Minuten später war sie völlig oval und blieb so bis zum Tode, 2 Stunden nach der Vergiftung, wo sie wieder normal wurde. Nach $^1/_2$ stündiger Atemnot waren die Augen selbst aus den Höhlen getreten und während dieser Zeit traten auch verschiedene Krämpfe, Erstickungsanfälle auf. Sonst war äusserlich nichts zu bemerken. Der Sektionsbefund hatte abermals dasselbe Ergebnis wie in den vorigen Fällen. Das Herz war mit Blut gefüllt, die linke Kammer mit hellerm, die rechte mit dunklerem, Vorhöfe ziemlich leer. Die Arterien waren blutleer, sämtliche Venen prall dunkel gefüllt. Lungen waren rosenrot gefärbt, ziemlich bluthaltig, Leber dunkel, voll, stark mit Blut gefüllt. Ebenso die Vena portae.

Dieser letztere Versuch hatte uns bewiesen, dass auch 1 ccm à kg noch tötlich zu wirken vermöge; wir mussten daher immer noch mit der Menge heruntergehen, wollten wir die Minimaldosis bestimmen. Wir reduzierten also abermals die Menge um ein beträchtliches, nämlich auf die Hälfte. Unser Kaninchen wog 4 Pfd., also injizierten wir 1 ccm. Auch in dieser kleinen Dosis noch wirkte das Gift tötlich, das Tier starb nach 1 Stunde und 55 Minuten ebenfalls unter den oben angegebenen Erscheinungen. Nach einer Stunde war wesentliche Beschleunigung der Herzthätigkeit eingetreten, nach $1^1/_2$ Stunden wurde es matt und sank in sich zusammen. Gleich darauf waren die ersten dyspnoischen Erscheinungen wahrnehmbar, die in den nächsten 10 Minuten an Kraft bedeutend zunahmen.

Nach $1^3/_4$ Stunden trat der erste Krampf auf, die Anfälle wiederholten sich und 5 Minuten später war das Tier verendet. Während des Todeskampfes hatte sich die vorher ovale Pupille ad maximum erweitert, wurde aber dann wieder enger. Nun stellten wir noch einen letzten derartigen Versuch an, der uns zum Schlusse,

d. h. zur Bestimmung der Minimaldosis führte. Wir gaben à kg 0,4 ccm. Auch hier zeigte sich nach 1 Stunde die Wirkung, die Herzthätigkeit wurde beschleunigt, die Atmung angestrengt und ebenfalls beschleunigt. Das Tier selbst wurde matt, liess den Kopf auf den Tisch sinken und blieb apathisch genau in der Lage sitzen, die man ihm gab. Beim Atmen nahm es sichtbar die Bauchmuskeln zur Hülfe, das Spielen der Nasenflügel bewies uns klar die vorhandene Dyspnoë. Auf äussere Insulte, Wehen mit dem Tuche, Stoss u. s. w. reagierte es entweder gar nicht oder doch nur ganz unbedeutend. Die Cornea zeigte sich ebenfalls fast empfindungslos. Die Venen am Ohre waren blutgefüllt, die Arterien erschienen leerer. Die Pupille schien unbedeutend vergrössert. Nach $1^1/_2$ Stunden stellten sich auch zitternde Bewegungen der Ohrläppchen ein. Der Einfluss des Giftes auf das Tier war also augenscheinlich, jedoch erholte es sich allmählich vollständig wieder, und so können wir wohl mit Sicherheit als Minimaldosis unseres untersuchten Giftes 0,4 ccm à kg angeben.

Es blieb aber nun noch von Interesse für uns, nach der Vergiftung auch noch die Vorgänge im Innern zu beobachten, und gingen wir auch in derselben Weise weiter vor wie bei unsern Versuchen an Kaltblütern. Wir hatten dort zur genaueren Beobachtung die inneren Teile durch operative Eingriffe freigelegt, nunmehr war es natürlich auch unser Bestreben, uns beim Kaninchen ebenfalls einen Einblick zu verschaffen, den allmählichen Einfluss des Giftes auf die inneren Organe zu verfolgen. So einfach aber wie beim Frosch war in diesem Falle das Verfahren nicht, letzterer konnte ja auch bei nicht arbeitendem Herzen noch eine beträchtliche Zeitlang weiter leben. Beim Warmblüter dagegen muss eine ungeregelte schwache Herzthätigkeit auch die Atmung beeinflussen, da ja dann weniger Sauerstoff aus den

Lungen ins Blut aufgenommen wird und sauerstoffarmes Blut reizend auf das Atemzentrum wirkt. Es würde nun zwar Anfangs die Zahl der Atembewegungen zunehmen, würde jedoch eine bedeutendere Herzschwäche anhalten, so müsste auch allmählich die Zahl der Atemzüge wieder abnehmen, weil durch die anormale Ernährung des Markes wie jedes anderen Gewebes die Erregbarkeit herabgesetzt wird. Wir mussten also, um die durch unsere Eingriffe bedingten Störungen zu kompensieren, die künstliche Atmung einleiten, machten die Tracheotomie und führten in die Trachea eine mit einem Blasebalg in Verbindung stehende entsprechende Kanüle ein. Alsdann verlängerten wir den der Tracheotomie wegen angelegten Hautschnitt, legten das Brustbein frei, unterbanden die betreffenden Gefässe, um eine nur durch den Blutverlust bedingte Schwäche ausschliessen zu können, und trugen schliesslich noch vom Brustbein so viel ab, dass wir das Herz vollkommen beobachten konnten. Darauf eröffneten wir den Herzbeutel und so lag das Herz frei vor uns. Schon vor der Operation hatten wir auf Herzthätigkeit und Atmung geachtet, für erstere in der Minute die Ziffer 212, für letztere 152 gefunden. Das Verhalten des Herzens zu beobachten war für uns jedoch hauptsächlich von Interesse, die Atmung war ja künstlich bewirkt und kam daher nicht mehr in Betracht. Um 11 Uhr waren unsere Vorbereitungen beendet. Die Herzthätigkeit war inzwischen auf 260 Schläge die Minute gestiegen. So machten wir dann um 11 Uhr 5 Minuten die Injektion, ebenfalls wie beim ersten Kaninchen 1 ccm à kg. Die Abnahme der Zahl der Kontraktionen war eine auffallend grosse, schon um 11 Uhr 17 Minuten konnten wir nur noch 108, um 11 Uhr 30 Minuten 48 krampfhafte, unregelmässige Kontraktionen wahrnehmen, um 12 Uhr 10 Minuten stand das Herz vollkommen still. Bei genauerer Beobachtung des sonstigen Verhaltens des Herzens

fanden wir gleich nach der Injektion die Kammern hellrot mit Blut gefüllt. Um 11 Uhr 12 Minuten trat ein kurzer Krampf ein, wobei sich das Herz stark füllte. Die Vorhöfe arbeiteten kräftig weiter, wohin gegen die Kammern nicht recht imstande waren, ihre Aufgabe zu erfüllen, das Blut in die Arterien zu entleeren. Allmählich wurden auch die einzelnen Kontraktionen in den Kammern seltener als in den Vorhöfen, ferner war in beiden Teilen eine kontinuierlich zunehmende Schwäche leicht nachzuweisen, jedoch stets mehr in den Kammern wie in den Vorhöfen. Bei steter Abnahme nun blieb das Verhalten beider Herzabschnitte zu einander dauernd dasselbe, bis die Thätigkeit der Kammern überhaupt unsichtbar wurde, wohingegen die Vorhöfe sich noch deutlich, wenn auch schwach kontrahierten. Um 12 Uhr 10 Minuten war auch in ihnen keine Spur einer Bewegung mehr vorhanden, das Tier war verendet. — Der Sektionsbefund stimmte mit dem aller früheren Fälle überein, beide Kammern waren stark blutgefüllt, die linke hell, die rechte dunkler, die Vorhöfe waren leer. Naturgemäss waren die Arterien, Aorta sowohl wie Pulmonalis ebenfalls leer, sämtliche Venen dagegen wiederum stark dunkel gefüllt. Die Lungen waren rosenrot, die Leber dunkel stark blutig gefüllt.

Nach allen diesen Versuchen nun kann es keinem Zweifel unterliegen, dass alle die Erscheinungen, welche wir beim Frosch sowohl wie beim Kaninchen als Wirkung unseres Giftes beobachten konnten, nicht etwa als unmittelbare Wirkung eben dieses Giftes auf die Gesamtmuskulatur oder auf gewisse Nerven zu Tage traten, sondern dass ganz speziell das Herz selbst der zunächst betroffene Teil war, dass alles andere, Dyspnoë, Krämpfe, Mattigkeit u. s. w. nur sekundär infolge der behinderten Herzthätigkeit eintrat, kurz, dass unser Gift nur ein ganz spezifisches Herzgift sein konnte.

Zum Schluss nun erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Rosenthal, meinem hochverehrten Lehrer, für die Anregung zu vorstehender Arbeit und gütige Unterstützung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.